

Einfluß akuter neuroleptischer Therapie
auf Beta-Endorphin-Spiegel
im Serum schizophrener Patienten
Beziehung zur therapeutischen Wirkung

Carl-Rainer Straßer

Aus der Psychiatrischen Klinik der

Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

EINFLUSS AKUTER NEUROLEPTISCHER THERAPIE AUF BETA-
ENDORPHIN-SPIEGEL IM SERUM SCHIZOPHRENER PATIENTEN..
BEZIEHUNG ZUR THERAPEUTISCHEN WIRKUNG.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Carl-Rainer Straßer

aus

München

München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1984

Gewidmet meinen Eltern
und meiner Frau.

Danksagung:

Herrn Prof. Dr. H. Hippius und Herrn Prof. Dr. M.

Ackenheil möchte ich für die Überlassung des Themas
danken.

Frau H. Gluba für die Durchführung der Laborbestim-
mungen ein Dankeschön.

Ein persönliches Anliegen ist es mir, meinem väterlichen
Freund und gutem Stern dieser Arbeit, Herrn Dr. Dieter
Naber für die immer geduldige und nette Betreuung bei
der Anfertigung dieser Studie ein herzliches Danke-
schön zu sagen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
1.) Die Entdeckung der Endorphine	1
2.) Die Endorphine und ihre Bedeutung in der Psychiatrie	3
2.1.) Bestimmung von Endorphinen in Liquor oder Serum von Patienten	4
2.2.) Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiaten oder End- orphinen bei Patienten	5
2.3.) Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiatantagonisten bei Patienten	6
2.4.) Untersuchung des Einflusses von Psychopharmaka auf den Endorphin-Stoffwechsel	8
B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	10
C. MATERIAL UND METHODEN	11
D. ERGEBNISSE	16
E. DISKUSSION	23
F. ZUSAMMENFASSUNG	26
G. LITERATURVERZEICHNIS	27

A. EINLEITUNG

1.) Die Entdeckung der Endorphine.

1973 konnten drei unabhängig voneinander arbeitende Forscher bzw. Forschergruppen, die Amerikaner PERT und SNYDER (45), die amerikanische Gruppe um SIMON (56) und der Schwede TERENIUS (58), Peptide im Hirngewebe von Ratten nachweisen, die Opiate spezifisch binden, und nannten diese Strukturen Opiat-Rezeptoren. Diese Entdeckung löste die Vermutung aus, daß es im Organismus auch endogene Liganden der Opiat-Rezeptoren geben müsse, daß der menschliche Organismus, in dem diese Opiat-Rezeptoren ebenfalls nachgewiesen werden konnten, demzufolge Morphinum- oder Opiat-ähnliche Substanzen synthetisieren müßte.

Eine intensive Suche nach diesen endogenen Liganden war erstmals 1975 erfolgreich, als HUGHES, SMITH, KOSTERLITZ et al. die sog. Enkephaline, Substanzen von fünf Aminosäuren, fanden (27). Es wurde der Begriff der Endorphine geprägt, von "endogenous morphium-like substances", d.h. endogene, dem Morphinum ähnliche Substanzen, die ebenso wie Opiate spezifisch vom Opiat-Rezeptor gebunden werden.

In der Folgezeit konnten noch weitere Endorphine

isoliert werden, als wohl bekanntestes das 1976 von LI und CHUNG (35) entdeckte β -Endorphin. Im gleichen Jahr wurden von LING et al. das alpha- und gamma-Endorphin nachgewiesen (36), 1979 von GOLDSTEIN et al. das Dynorphin mit 13 Aminosäuren (23).

Aus chromatographischen Untersuchungen wurde deutlich, daß z.B. im menschlichen Plasma sich eine Vielzahl von Endorphinen befindet, deren physiologische Relevanz und genaue chemische Struktur derzeit noch unbekannt ist (7).

Die Synthese des β -Endorphins erfolgt aus einem größeren Molekül, einer sog. Muttersubstanz, dem β -Lipotropin (8), das seinerseits ebenso wie das ACTH ein Bruchstück eines noch größeren Moleküls, des sog. Pro-Opio-Cortins darstellt. Syntheseort ist sowohl die Hypophyse, als auch das Hirngewebe. Die Herkunft und der Stoffwechsel anderer Endorphine sind zum Teil noch ungeklärt.

2.) Die Endorphine und ihre Bedeutung in der Psychiatrie.

Die Entdeckung der Endorphine führte zu beträchtlichen Spekulationen, in denen Erkrankungen aus dem Bereich der Psychiatrie mit Störungen im Stoffwechsel der Endorphine in Verbindung gebracht wurden (2, 10, 11, 14, 47, 57, 61, 62, 64, 66).

Diese Vermutungen stützen sich zum Einen auf tierexperimentelle Untersuchungen, in denen die intracerebrale Injektion von β -Endorphinen große Verhaltensabweichungen hervorrief (6, 30). Die Ratten verhielten sich danach wie unter Neuroleptikamedikation, sodaß die Hypothese erstellt wurde, daß β -Endorphin evtl. ein sog. "endogenes Neuroleptikum" darstellt. Zum Anderen fanden sich hohe Konzentrationen von Opiat-Rezeptoren und Endorphinen im limbischen System, einer Region, die für die Regulation von Affekt und Trieb von großer Bedeutung ist.

Desweiteren ist die psychotrope Wirkung von Opiaten seit dem Altertum bekannt, ein weiterer Hinweis dafür, daß die körpereigenen Opiate bzw. die Endorphine für das menschliche Verhalten von Wichtigkeit sind (14, 61).

Diese und andere Argumente führten dazu, in zahl-

reichen klinischen Studien die Bedeutung der Endorphine bei endogenen Psychosen, insbesondere bei der Schizophrenie, und die hypothetische Stoffwechselstörung im endorphinergen System bei Psychotikern zu untersuchen. Diese Studien folgten dabei vier unterschiedlichen Forschungsstrategien:

1. Bestimmung von Endorphinen im Liquor oder Serum von Patienten.
2. Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiaten oder Endorphinen bei Patienten.
3. Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiatantagonisten bei Patienten.
4. Untersuchung des Einflusses von Psychopharmaka auf den Endorphin-Stoffwechsel.

2.1.) Bestimmung von Endorphinen in Liquor oder Serum von Patienten.

1976 veröffentlichten TEREINIUS et al. eine Arbeit, in der sie über erhöhte Endorphinspiegel bei vier bzw. drei schizophrenen bzw. manischen Patienten berichteten (60). In späteren Arbeiten konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. So stellten RIMON, TEREINIUS und KAMPMAN 1980 (52), ebenso wie andere

Arbeitsgruppen (3, 13, 17, 20, 38, 41, 43, 54) bei schizophrenen Patienten überwiegend Werte im Normbereich fest. Bei depressiven Patienten konnten ebenfalls meist normale Werte gefunden werden (1, 17, 20, 38, 41, 43). Nur RISCH konnte 1982 (53) bei depressiven Patienten eine β -Endorphin-Hypersekretion feststellen. PICKAR et al. berichteten ebenso wie NABER et al. (41, 48) über erhöhte Endorphinspiegel in der Manie gegenüber der Depression bei Patienten mit dem Krankheitsbild einer Cyclothymie. Jedoch sind auch diese Werte gegenüber einer Kontrollgruppe nicht sehr unterschiedlich.

Nach den vorliegenden Untersuchungen kann die These eines erhöhten Endorphinspiegels bei schizophrenen Patienten nicht bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Endorphinkonzentration und Symptomatik kann nicht nachgewiesen werden.

2.2.) Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiaten oder Endorphinen bei Patienten.

1977 bzw. 1979 berichteten KLINE et al. (33) bzw. LEHMANN et al. (34) über die erfolgreiche Anwendung von β -Endorphinen bei schizophrenen und depressiven

Patienten. Diese Ergebnisse konnten durch spätere Arbeiten nicht reproduziert werden. So vermochten FOLEY et al. (18) nur eine analgetische Wirkung nachzuweisen, hinsichtlich der Schizophrenie konnte nur eine geringfügige (5, 19) oder keine Wirkung (46, 49) gefunden werden.

Ebenfalls ohne klaren Erfolg blieb der Versuch, das β -Endorphin, das enzymatisch rasch abgebaut wird, durch länger wirkende, synthetische Enkephaline zu ersetzen (31).

2.3.) Bestimmung der psychotropen Wirkung von Opiat- antagonisten bei Patienten.

Als Gegenstück zur zweiten Strategie wurde nun versucht, mit Opiatantagonisten (28) zu besseren Ergebnissen zu gelangen.

Als erstes wurde dies von der schwedischen Gruppe um GUNNE (24) versucht, die in einer einfach-blind-Studie bei sechs schizophrenen Patienten durch Gabe des Opiatantagonisten Naloxon eine deutliche Verminderung der Haluzinationen erreichen konnte.

Die in der Folgezeit publizierten Arbeiten wiesen einander widersprechende Ergebnisse auf. So wird von einigen Gruppen über eine gewisse Besserung des

klinischen Bildes berichtet (4, 12, 15, 50, 67), die Mehrzahl der Studien konnte jedoch keinen klinisch signifikanten Effekt erzielen (29, 32, 37, 39, 40, 55, 63, 65).

Auch in der Behandlung von depressiven (59) und manischen Patienten (50) konnte durch die Gabe von Opiatantagonisten kein Erfolg erzielt werden.

Neben der parenteralen Verabreichung des oral nicht wirksamen Naloxon wurde auch ein oral wirksamer Antagonist, das Naltrexon bei der Behandlung schizophrener Patienten eingesetzt, jedoch mit ebenso geringem Erfolg wie beim Naloxon (22).

Aus der Betrachtung der Ergebnisse, die aus der Verfolgung der oben angeführten Strategien resultierten, ergibt sich die Schlußfolgerung, daß bis dato noch kein nachweisbarer Erfolg erzielt werden konnte und daß die bei Psychosen angenommene Stoffwechselstörung im endorphinergen System bisher noch nicht identifiziert werden konnte.

Aus diesen Gründen hat man in den letzten Jahren von den genannten Strategien eher Abstand genommen; aussichtsreicher erscheint derzeit die folgende Untersuchungsmethode.

2.4.) Untersuchung des Einflusses von Psychopharmaka
auf den Endorphin-Stoffwechsel.

Der Einfluß von Psychopharmaka auf den Endorphin-Stoffwechsel ist bisher nur teilweise bekannt. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß Neuroleptika das Bindungsvermögen der Opiat-Rezeptoren deutlich erhöhen (42) und außerdem einen Anstieg des β -Endorphins im Serum bewirken (21, 25).

Entsprechende Untersuchungen am Menschen sind bisher nur in sehr kleiner Zahl vorhanden. EMRICH et al. fanden eine deutliche Erhöhung des β -Endorphin-Spiegels nur bei zwei von fünf Patienten, die über eine Zeitspanne von 14 - 85 Tage mit verschiedenen Neuroleptika behandelt worden waren (16). Eine italienische Gruppe um BRAMBILLA (9) untersuchte acht Patienten vor und nach einer zehntägigen Behandlung mit Haloperidol. Ein Anstieg des β -Endorphin-Serumspiegels konnte bei sechs Patienten verzeichnet werden, der Anstieg des Mittelwertes der Gesamtgruppe war jedoch aufgrund der hohen interindividuellen Variation nicht signifikant.

In einer dritten Arbeit von RIMON et al. (51) wird über die Messung der Opiataktivität mittels eines Radiorezeptorassays im Liquor von zwölf chronisch schizophrenen Patienten berichtet. Eine hochdosierte Gabe von Haloperidol initiierte einen Anstieg der

Rezeptoraktivität auf fast das Doppelte des Ausgangswertes. Auch hier war jedoch die interindividuelle Variation so groß, daß der Anstieg nicht als signifikant beurteilt werden konnte.

In den vorgenannten Arbeiten wurden keine näheren Angaben darüber gemacht, ob es von dem unterschiedlichen Einfluß einer neuroleptischen Therapie auf den Endorphinspiegel einen Bezug zur therapeutischen Wirkung dieser Medikation gibt.

B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welchen Einfluß eine akute neuroleptische Therapie bei schizophrenen Patienten auf deren β -Endorphin-Serumspiegel hat.

Außerdem soll festgestellt werden, ob eine etwaige Änderung des β -Endorphin-Serumspiegels einen Zusammenhang mit der therapeutischen Wirkung von Neuroleptika aufweist.

Insgesamt stellt diese Arbeit somit einen Versuch dar, in Bezug auf die hypothetische Endorphinstoffwechselstörung bei der Schizophrenie weitere Informationen zu gewinnen.

C. MATERIAL UND METHODEN

In die im Folgenden beschriebene klinische Studie wurden 23 schizophrene Patienten aufgenommen, davon waren 20 Männer und 3 Frauen. Es handelte sich durchwegs um hospitalisierte Patienten, deren Diagnose unter Verwendung der "International Classification of Diseases" (ICD) gestellt wurde.

12 Patienten waren nie zuvor in stationärer psychiatrischer Behandlung (Alter: 29 ± 7 Jahre; ICD 295.3 und 295.4), die übrigen 11 Patienten (Alter: 37 ± 8 Jahre;) waren vorher bereits mindestens einmal in einer psychiatrischen Abteilung aufgenommen worden und litten zum Zeitpunkt der Studie an einem akuten Rückfall (ICD 295.6).

Alle Probanden waren mindestens 8 Tage vor der Aufnahme ohne Medikation und wiesen akute psychotische Symptome auf, wie z.B. Wahn und Halluzinationen.

Die patientenbezogenen Daten werden im Einzelnen in Tabelle 1 dargestellt.

Die Patienten wurden während eines Beobachtungszeitraumes von 4 Wochen mit Neuroleptika behandelt. Die Medikation war wie folgt:

14 Patienten erhielten Penfluridol (40 mg/Woche), 5 Patienten Haloperidol (12 mg/Tag) und 4 Patienten Perazin (400 mg/Tag). Die Dosierung wurde über zwei

Wochen konstant gehalten, dann der klinischen Entwicklung angepaßt, wobei eine Dosiserhöhung um $82 \pm 69 \%$ bei 8 Patienten notwendig war, eine Reduzierung um $45 \pm 34 \%$ bei 15 Patienten veranlaßt werden konnte.

Da eine mehrmalige Liquorpunktion den Patienten nicht zugemutet werden konnte, erfolgte die Bestimmung des β -Endorphinspiegels aus dem Serum. In einem Radio-Immuno-Assay (RIA) (26) verwendeten wir einen Antikörper, der β -Endorphin spezifisch bindet, der eine Kreuzreaktivität zu β -Lipotropin von weniger als 50 % aufweist und dessen Bindungsbestreben zu Enkephalinen, alpha-Endorphin oder ACTH kleiner als 0,01 % beträgt.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils morgens um 7.30 Uhr vom liegenden, nüchternen Patienten. Das nach Zentrifugation abgenommene Serum wurde bei -20 Grad Celsius gelagert. Die β -Endorphinbestimmung erfolgte innerhalb von maximal 6 Wochen. Die Blutproben wurden an den folgenden Tagen entnommen: Tag 0 (d.h. vor Beginn der Medikation), Tage 4, 7, 14, 21, 28.

Die Psychopathologie der Patienten wurde ca. 3 Stunden jeweils nach der Blutentnahme mit Hilfe des sog. BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) bestimmt (44). Im BPRS werden 18 Symptome "gemessen", durch deren

Addition ein Gesamtscore gebildet werden kann.
Durch Teiladditionen ergeben sich 5 Subscores,
die wie folgt benannt werden:

- 1) Angst und Depression
- 2) Anergie
- 3) Denkstörung
- 4) Aktivierung
- 5) Feindseligkeit und Mißtrauen.

Tabelle 1 : Patientenbezogene Daten.

1	2	3	4	5	6	7
Pat. Nr.	Sex	ICD-Nr.	Alter	Alter bei 1. stat. Aufnahme	Anzahl stat. Aufenth.	Neurolept. Therapie Dosierung (mg)
1	1	295.3	24	22	2	Pen (20-80)
2	1	295.3	25	25	2	Pen (20-80)
3	2	295.6	42	42	1	Pen (20-80)
4	1	295.3	40	36	2	Pen (20-80)
5	1	295.6	52	48	3	Pen (20-80)
6	2	295.3	40	37	3	Pen (20-80)
7	1	295.6	31	30	2	Pen (20-80)
8	1	295.3	24	24	1	Pen (20-80)
9	1	295.4	20	20	1	Pen (20-80)
10	1	295.3	22	22	1	Pen (20-80)
11	1	295.3	21	21	1	Pen (20-80)
12	2	295.6	36	36	1	Pen (20-80)
13	1	295.3	24	24	1	Pen (20-80)
14	1	295.6	30	19	5	Hal (6-12)
15	1	295.6	45	36	3	Hal (6-12)
16	1	295.6	24	24	1	Per (400)
17	1	295.3	39	39	1	Pen (20-80)
18	1	295.6	36	35	1	Per (400)
19	1	295.6	38	28	3	Hal (6-12)
20	1	295.6	50	49	1	Per (400)
21	1	295.6	44	28	5	Per (200-400)
22	1	295.3	32	32	1	Hal (6-10)
23	1	295.4	27	27	1	Hal (6-10)

Die Legende zu dieser Tabelle ist auf der nächsten Seite angegeben.

Legende zu Tabelle 1: Patientenbezogene Daten.

In den Zeilen 1 - 23 sind die verschiedenen Daten zu den 23 Patienten angegeben.

Spalte 1: Nummerierung der Patienten.

Spalte 2: Geschlecht 1 = männlich

2 = weiblich

Spalte 3: Diagnose anhand der ICD-Nummer.

Spalte 4: Alter des Patienten bei Aufnahme in die Studie.

Spalte 5: Alter des Patienten bei der ersten stationären Aufnahme im Rahmen seiner Erkrankung.

Spalte 6: Anzahl der stationären Aufenthalte im Verlauf der vorliegenden Erkrankung.

Spalte 7: Angabe der neuroleptischen Therapie und der Dosierung des Neuroleptikums (Dosierungsbereich von ... bis ... mg).

Pen = Penfluridol

Hal = Haloperidol

Per = Perazin

D. ERGEBNISSE

Die von uns bei den oben beschriebenen 23 schizophrenen Patienten gemessenen β -Endorphin-Serumspiegel lagen weitgehend im Normbereich. Dieser beträgt für unser Labor 5 - 10 pg/0,1 ml Serum.

Vor Beginn der Behandlung (Tag 0) lag 1 Patient (= 4,3 %) deutlich über der Norm. Unter der Behandlung konnten wir einen Anstieg der Prozentzahlen wie im Folgenden dargestellt, verzeichnen:

Am Tag 4 waren 2 Patienten (= 8,7 %) über dem Normwert. Dies trifft ebenfalls für die Behandlungstage 7 und 14 zu. Bis zu dem Bestimmungstagen 21 und 28 erhöhte sich die Anzahl dieser Patienten auf 7, entsprechend 30,4 %.

Wie aus der Abb. 1 zu ersehen ist, führte die neuroleptische Therapie bei den schizophrenen Patienten zu einem geringfügigen Anstieg des β -Endorphin-Serumspiegels. Durch eine Varianzanalyse konnte für diese Erhöhung eine Signifikanz berechnet werden ($F = 2,65$; $p < 0,05$).

Die Abweichung der Meßwerte war von Patient zu Patient sehr groß, was aus der hohen Standardabweichung bzw. der großen interindividuellen Variation zu entnehmen ist.

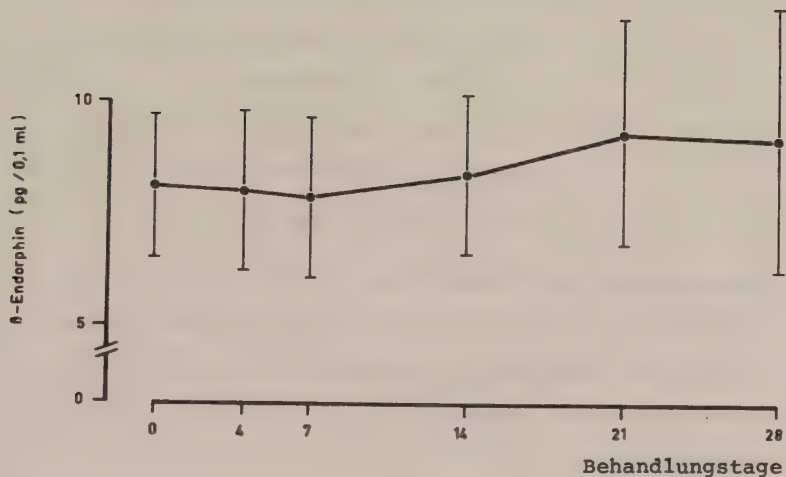


Abb. 1 : Der Einfluß einer vierwöchigen neuroleptischen Therapie auf den β -Endorphin-Spiegel im Serum von 23 akut schizophrenen Patienten (Mittelwert und Standardabweichung).

Je nach dem Verhalten des β -Endorphin-Serumspiegels im Verlaufe der Therapie teilten wir die Patienten in drei Gruppen ein, die nach den folgenden Kriterien gebildet wurden:

Gruppe 1 (***) siehe Tabelle 2) : Patienten, die einen Anstieg des β -Endorphins um mehr als 32 % aufwiesen (8 Probanden).

Gruppe 2 (**): Patienten, deren Meßwerte gleich blieben oder nur gering, bis zu 17 % anstiegen (8 Probanden).

Gruppe 3 (*) : Patienten, deren β -Endorphin-Spiegel unter der Therapie abfiel (4 - 28 %), was in 7 Fällen eintrat.

Die Meßwerte der β -Endorphin-Serumspiegel der 23 Patienten und die Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie die Zuordnung der Patienten zu den oben beschriebenen drei Gruppen sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Die drei Patientengruppen mit dem unterschiedlichen Endorphinverhalten wurden hinsichtlich der therapeutischen Wirkung der neuroleptischen Behandlung untersucht, d.h. die Entwicklung der Psychopathologie wurde mit Hilfe der "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS) registriert.

Abb. 2 zeigt diese Entwicklung im Verlaufe der Therapie. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß alle drei Gruppen eine durch Varianzanalyse nachgewiesene signifikante ($R = 8,94$; $p < 0,001$) Reduzierung der Psychopathologie aufweisen und daß sich die drei Gruppen in diesem Verhalten nicht unterscheiden.

Tabelle 2 : β -Endorphin-Serumspiegel vor und während der neuroleptischen Therapie schizophrener Patienten.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pat. Nr.	Tag 0	Tag 4	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	$\bar{x}$	Gruppen- zuteilg.
1	12,2	7,9	6,0	9,6	6,4	10,8	8,8	*
2	7,0	11,8	11,2	12,3	11,5	17,8	11,9	***
3	8,0	8,3	8,3	8,6	10,9	10,9	9,2	***
4	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	**
5	8,4	11,5	6,0	6,0	6,0	6,0	7,3	*
6	10,2	6,5	9,3	10,7	9,0	9,8	9,3	*
7	6,0	6,0	12,0	9,6	11,8	13,2	9,8	***
8	6,0	9,6	9,6	10,4	10,0	6,0	8,6	***
9	9,3	6,9	6,4	6,0	12,3	6,9	8,0	***
10	9,5	10,2	7,2	7,3	16,9	8,5	9,9	***
11	7,0	7,0	7,0	6,2	11,0	14,6	8,8	***
12	8,8	8,8	8,0	8,0	6,4	7,2	7,9	*
13	6,0	6,0	6,0	9,6	9,6	6,0	7,2	**
14	7,5	5,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	*
15	6,8	7,2	7,9	9,9	10,6	11,3	9,0	***
16	7,1	6,9	6,6	7,9	7,9	7,8	7,4	**
17	7,0	6,3	6,5	6,8	6,9	7,0	6,8	**
18	9,0	8,2	8,8	6,9	8,8	10,6	8,7	**
19	10,1	10,1	10,2	10,1	10,1	10,2	10,1	**
20	9,2	8,6	9,0	8,7	8,7	8,7	8,8	*
21	8,0	8,2	7,9	8,5	9,0	9,4	8,5	**
22	7,8	8,6	8,9	9,8	9,4	9,0	8,9	**
23	9,7	7,9	6,1	7,9	7,8	7,7	7,9	*
$\bar{x}$	8,1	8,0	7,9	8,4	9,3	9,2		
SD	1,6	1,8	1,8	1,8	2,6	3,0		

Die Legende zu dieser Tabelle ist auf der nächsten Seite angegeben.

Legende zu Tabelle 2: β -Endorphin-Serumspiegel vor
und während der neuroleptischen
Therapie schizophrener Patienten.

In den Zeilen 1 - 23 sind die β -Endorphin-Serumspiegel
der 23 Patienten an den verschiedenen Bestimmungstagen
und die Mittelwerte über den Gesamtverlauf der Thera-
pie und die Zuordnung zu einer von drei Gruppen, die
nach dem Verlauf des β -Endorphin-Serumspiegels während
der Therapie gebildet wurden, dargestellt.

In den Zeilen 24 und 25 sind die Mittelwerte $\bar{x}$ und die
dazugehörenden Standardabweichungen (SD) pro Bestim-
mungstag über alle 23 Patienten aufgeführt.

Spalte 1: Nummerierung der Patienten.

Spalte 2: β -Endorphin-Serumspiegel (im Weiteren β -ESS)
der 23 Patienten vor Beginn der Behandlung
(Tag 0).

Spalte 3: β -ESS aller Patienten am Tag 4 der Therapie.

Spalte 4: " " " " " Tag 7 " " .

Spalte 5: " " " " " Tag 14 " " .

Spalte 6: " " " " " Tag 21 " " .

Spalte 7: " " " " " Tag 28 " " .

Spalte 8: Mittelwert der β -ESS eines Patienten im Ver-
lauf der Therapie.

Spalte 9: Zuordnung jedes Patienten zu einer Gruppe,
entsprechend des Verlaufes des β -ESS während
der Therapie. Die einzelnen Gruppen sind
durch *, **, *** gekennzeichnet.

BPRS -

Gesamtscore

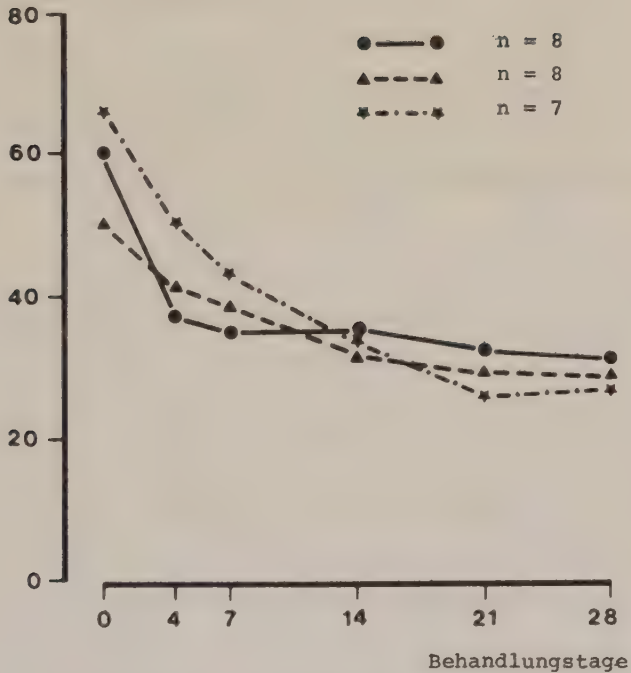


Abb. 2 : Wirksamkeit neuroleptischer Therapie bei
23 akut schizophrenen Patienten.

Die Patienten wurden anhand der Veränderung
des β -Endorphin-Spiegels im Serum unter Neuroleptika in drei Gruppen eingeteilt:

● — ● deutlicher Anstieg des β -Endorphins
($\cong$ ***).

▲ - - ▲ geringer Anstieg oder Gleichbleiben
($\cong$ **).

★ - · - · ★ Abfall des β -Endorphins ($\cong$ *).

Signifikante Korrelationen zwischen dem β -Endorphin-Serumspiegel, sowohl vor, als auch während der Neuroleptikatherapie, und klinischen Variablen, wie etwa Alter, Dauer der Erkrankung, Dosierung der Neuroleptika oder Schweregrad der Psychopathologie konnten nicht festgestellt werden.

E. DISKUSSION

Die an unserer Studie teilnehmenden Patienten wiesen in der Mehrzahl β -Endorphin-Serumspiegel auf, die im Bereich der Norm lagen. Diese Feststellung steht im Einklang mit der Literatur (9, 17, 20, 40, 54). Auch die Verfasser der zitierten Arbeiten konnten bei ihren Patienten Normalwerte für den β -Endorphin-Spiegel im Serum nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, daß eine neuroleptische Therapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit dem Krankheitsbild einer akuten Schizophrenie eine wenn auch leichte, so doch signifikante Erhöhung des β -Endorphin-Serumspiegels induziert. Dieses Erkenntnis und insbesondere die registrierte hohe interindividuelle Variation decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Literatur. Auch wir konnten feststellen, daß diese Erhöhung nur bei einem gewissen Teil, etwa der Hälfte der Patienten auftrat, während ebenfalls bei einigen Probanden keine Änderung, bei manchen sogar eine Erniedrigung des β -Endorphin-Serumspiegels unter neuroleptischer Therapie auftrat. Es konnte gezeigt werden, daß diese unterschiedliche Wirkung in keinem Zusammenhang mit der differierenden

neuroleptischen Therapie oder mit klinischen Variablen steht.

Insbesondere konnten wir die Frage beantworten, ob es einen Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Wirkung der Neuroleptika auf den β -Endorphin-Serumspiegel und ihres therapeutischen Erfolges gibt. Wir konnten feststellen, daß der endokrine Effekt und der antipsychotische Effekt voneinander unabhängig sind. Dieser Befund steht ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur, denn EMRICH et al. (16) haben 1980 nachgewiesen, daß eine Behandlung mit dem Opiatantagonisten Naloxon die therapeutische Wirksamkeit einer neuroleptischen Therapie nicht beeinflusst. Dieses Ergebnis ließ es sehr unwahrscheinlich erscheinen, daß die antipsychotische Wirkung von Neuroleptika durch endorphinerge Mechanismen vermittelt wird. Auch unsere Ergebnisse deuten in diese Richtung.

Sicherlich kann aber anhand der sehr unterschiedlichen Endorphine, von denen wir nur eines untersuchten, nicht ausgeschlossen werden, daß vielleicht andere Endorphine, z.B. Enkephaline, doch an einer therapeutischen Wirkung der Neuroleptika beteiligt oder dafür verantwortlich sind.

Eine zentrale Rolle von Endorphinen in der Pathogenese der Schizophrenie ist somit auch durch unsere

Studie eher verneint worden und wird auch in Hinblick auf die zuvor erwähnten klinischen Studien eher unwahrscheinlich.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Um weitere Informationen über eine bei endogenen Psychosen, insbesondere bei der Schizophrenie diskutierte Stoffwechselstörung im endorphinergen System zu erhalten, wurden bei 23 schizophrenen Patienten der Verlauf des β -Endorphin-Spiegels und die Entwicklung der Psychopathologie während einer akuten neuroleptischen Therapie über 4 Wochen bestimmt. Ein Vergleich zwischen diesen beiden Parametern sollte einen möglichen Zusammenhang darstellen.

Die Medikation verursachte bei 8 Patienten einen deutlichen Anstieg des β -Endorphins im Serum. Bei 8 Patienten konnte nur ein geringer Anstieg bzw. ein Gleichbleiben der Meßwerte registriert werden, bei 7 Patienten sogar ein Abfall derselben. Die statistische Untersuchung der Gesamtgruppe ergab einen leichten, jedoch signifikanten Anstieg des β -Endorphins unter der neuroleptischen Therapie. Zwischen diesem Anstieg und der Effizienz der Therapie konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Alexopoulos, G.S., Inturrisi, C.E., Lipman, R.,
Frances, R., Haycox, J., Dougherty Jr., J.H.,
Rossie, J.:
Plasma immunoreactive β -endorphin levels in de-
pression. Effects of electroconvulsive therapy.
Arch Gen Psychiatry 40: 181-183 (1983)
- 2.) Ananth, J., Callanan, T.S.:
Importance of endorphins in Psychiatry.
Comprehensive Psychiatry 20: 246-255 (1979)
- 3.) Atkinson, J.H., Kremer, E.F., Risch, S.C.,
Morgan, C.D., Raana Fryer Azad, Ehlers, C.L.,
Bloom, F.E.:
Plasma measures of beta-endorphin/beta-lipotropin-
like immunoreactivity in chronic pain syndrome
and psychiatric subjects.
Psychiat Res 9: 319-327 (1983):
- 4.) Berger, P.A., Watson, S.J., Akil, H., Barchas, J.D.:
The effects of naloxone in chronic schizophrenia.
Am J Psychiatry 138: 913-918 (1981)
- 5.) Berger, P.A., Watson, S.J., Akil, H., Elliot, G.R.,
Rubin, R.T., Pfefferbaum, A., Davis, K.L.,
Barchas, J.D., Li, C.H.:
 β -Endorphin and schizophrenia.
Arch Gen Psychiatry 37: 635-640 (1980)
- 6.) Bloom, F., Segal, D., Ling, N., Guillemin, R.:
Endorphins: Profound behavioral effects in rats
suggest new etiological factors in mental illness.
Science 194: 630-632 (1976)
- 7.) Boarder, M.R., Erdelyi, E., Barchas, J.D.:
Opioid peptides in human plasma: Evidence for
multiple forms.
J Clin Endocrinol Metab 54: 715-720 (1982)
- 8.) Bradbury, A.F., Smyth, D.G., Snell, C.R.:
Lipotropin: Precursor to two biologically active
peptides.
Biochem Biophys Res Comm 69: 950-956 (1976)
- 9.) Brambilla, F., Genazzani, A.R., Facchinetti, F.,
Parrini, D., Petraglia, F., Sacchetti, E.,
Scarone, S., Guastalla, A., D'Antona, N.:
 β -endorphin and β -lipotropin plasma levels in
chronic schizophrenia, primary affective disorders
and secondary affective disorders.
Psychoneuroendocrinology 6: 321-330 (1981)

- 10.) Byck, R.:
Peptide transmitters: A unifying hypothesis for euphoria, respiration, sleep and the action of lithium.
Lancet 2: 72-73 (1976)
- 11.) Davis, G.C., Buchsbaum, M.S., Bunney, W.E.:
Research in endorphins and schizophrenia.
Schizophrenia Bull 5: 244-250 (1979)
- 12.) Davis, G.C., Bunney Jr., W.E., deFraites, E.G., Kleinmann, J.E., van Kamen, D.P., Post, R.M., Wyatt, R.J.:
Intravenous naloxone administration in schizophrenia and affective illness.
Science 197: 74-77 (1977)
- 13.) Domschke, W., Dickschas, A., Mitznegg, P.:
CSF beta-endorphin in schizophrenia.
Lancet 2: 1024-1025 (1979)
- 14.) Emrich, H.M.:
The role of endorphins in neuropsychiatry.
Karger, Basel (1981)
- 15.) Emrich, H.M., Cording, C., Piree, S., Kölling, A., von Zerssen, D., Herz, A.:
Indication of an antipsychotic action of the opiate antagonist naloxone.
Pharmakopsychiat 10: 265-270 (1977)
- 16.) Emrich, H.M., Höllt, V., Bergmann, M., Kissling, W., Schmid, W., von Zerssen, D., Herz, A.:
Plasma levels of β -endorphin in schizophrenic patients: Failure of naloxone to counteract curative effects of neuroleptic drugs.
In: *Neural Peptides and Neuronal Communications*.
E. Costa & M. Trabucchi (eds.)
New York: Raven Press pp. 489-502 (1980)
- 17.) Emrich, H.M., Höllt, V., Kissling, W., Fischler, M., Laspe, H., Heinemann, H., von Zerssen, D., Herz, A.:
 β -Endorphin-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia and other neuropsychiatric disorders.
Pharmakopsychiat 12: 267-274 (1979)
- 18.) Foley, K.M., Kourides, I.A., Inturrisi, C.E., Kaiko, R.F., Zaroulis, C.G., Posner, J.B., Houde, R.W., Li, C.H.:
 β -endorphin: Analgesic and hormonal effects in humans.
Proc Natl Acad Sci (U.S.) 76: 5377-5381 (1979)

- 19.) Gerner, R.H.; Catlin, D.H.; Gorelick, D.A.;
Hui, K.K.; Li, C.H.:
B-Endorphin. Intravenous infusion causes be-
havioral change in psychiatric in-patients.
Arch Gen Psychiatry 37: 642-647 (1980)
- 20.) Gerner, R.H.; Sharp, B.:
CSF B-endorphin-immunoreactivity in normal,
schizophrenic, depressed, manic and anorexic
subjects.
Brain Res 237: 244-247 (1982)
- 21.) Giraud, P.; Lissitzky, J.C.; Conte-Devolx, B.;
Gillioz, P.; Oliver, C.:
Influence of haloperidol on ACTH and B-endorphin
secretion in the rat.
Europ J Pharmacol 62: 215-217 (1980)
- 22.) Gitlin, M.J.; Gerner, R.H.; Rosenblatt, M.:
Assessment of naltrexone in the treatment of
schizophrenia.
Psychopharmacol 74: 51-53 (1981)
- 23.) Goldstein, A.; Tachibana, S.; Lowney, L.I.;
Hunkapiller, M.; Hood, L.:
Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent
opioid peptide.
Proc Natl Acad Sci (U.S.) 76: 6666-6670 (1979)
- 24.) Gunne, L.M.; Lindström, L.; Terenius, L.:
Naloxone-induced reversal of schizophrenic
hallucinations.
J Neural Transm 40: 13-19 (1977)
- 25.) Höllt, V.; Bergmann, M.:
Effects of acute and chronic haloperidol treat-
ment on the concentrations of immunoreactive
B-endorphin in plasma, pituitary and brain of rats.
Neuropharmacol 21: 147-154 (1982)
- 26.) Houck, J.C.; Kimball, C.; Chang, C.; Pedigo, N.W.;
Yamamura, H.I.:
Placental B-endorphin-like peptides.
Science 207: 78-80 (1980)
- 27.) Hughes, J.; Smith, T.W.; Kosterlitz, H.;
Fothergill, L.A.; Morgan, B.A.; Morris, H.R.:
Identification of two related pentapeptides from
the brain with potent agonist activity.
Nature 258: 577-579 (1975)

- 28.) Jaffee, J.H.; Martin, E.E.:
Narcotic analgesics and antagonists.
In: The Pharmacologic Basis of Therapeutics
Goodman, A.G.; Goodman, A.S.; Gilman, L. (eds.)
Macmillan Press New York (1980)
- 29.) Janowsky, D.S.; Segal, D.S.; Bloom, F.;
Abrams, A.; Guillemin, R.:
Lack of effect of naloxone on schizophrenic
symptoms.
Am J Psychiat 134: 926-927 (1977)
- 30.) Jaquet, J.; Marks, N.:
The c-fragment of β -lipotropin: an endogenous
neuroleptic or antipsychotogen.
Science 194: 632-635 (1976)
- 31.) Jørgensen, A.; Fog, R.; Veilis, B.:
Synthetic enkephalin analogue in treatment of
schizophrenia.
Lancet 1: 935 (1979)
- 32.) Kleinmann, J.E.; Weinberger, D.R.; Rogol, A.;
Shiling, D.J.; Mendelson, W.B.; Davis, G.C.;
Bunney Jr., W.E.; Wyatt, R.J.:
Naloxone in chronic schizophrenic patients:
Neuroendocrine and behavioural effects.
Psychiat Res 7: 1-7 (1982)
- 33.) Kline, N.S.; Choh Hao Li, Lehmann, H.E.; Lajtha, A.;
Laski, E.; Cooper, T.:
 β -Endorphin induced changes in schizophrenic
and depressed patients.
Arch Gen Psychiat 34: 1111-1113 (1977)
- 34.) Lehmann, H.; Nair, H.P.V.; Kline, N.S.:
 β -Endorphin and naloxone in psychiatric patients:
Clinical and biological effects.
J Psychiat 136: 762-766 (1979)
- 35.) Li, C.H.; Chung, D.:
Isolation and structure of an untriakontapeptide
with opiate activity from camel pituitary glands.
Proc Natl Acad Sci (U.S.) 73: 1145-1148 (1976)
- 36.) Ling, N.; Burgus, R.; Guillemin, R.:
Isolation, primary structure and synthesis of
 α -endorphin and γ -endorphin, two peptides
of hypothalamic-hypophysial origin with morphino-
mimetic activity.
Proc Natl Acad Sci (U.S.) 73: 3942-3945 (1976)

- 37.) Lipinski, J.; Meyer, R.; Kornetsky, C.;
Cohen, B.M.:
Naloxone in schizophrenia: Negative results.
Lancet 1: 1292-1293 (1979)
- 38.) Matthews, J.; Akil, H.; Greden, J.; Watson, S.:
Plasma measurements of β -endorphin-like immuno-
reactivity in depressives and other psychiatric
subjects.
Life Sci 31: 1867-1870 (1982)
- 39.) Naber, D.; Leibl, K.:
Repeated high dosage naloxone treatment without
therapeutic efficacy in schizophrenic patients.
Pharmakopsychiat 16: 43-45 (1983)
- 40.) Naber, D.; Münch, U.; Wissmann, J.; Grosse, R.;
Ritt, R.; Welter, D.:
Naloxone treatment for five days ineffective in
schizophrenia. Neuroendocrine actions of the
antagonist.
Acta Psychiat Scand 67: 265-271 (1983)
- 41.) Naber, D.; Pickar, D.; Post, R.M.; van Kammen, D.P.;
Waters, R.N.; Ballenger, J.C.; Goodwin, F.K.;
Bunney Jr., W.E.:
Endogenous opioid activity and β -endorphin immuno-
reactivity in CSF of psychiatric patients and
normal volunteers.
Am J Psychiatry 138: 1457-1462 (1981)
- 42.) Naber, D.; Wirz-Justice, A.; Kafka, M.S.:
Chronic fluphenazine treatment modifies circadian
rhythms of neurotransmitter receptor binding in
rat brain.
J Neural Transm 55: 277-288 (1982)
- 43.) Nagel, S.; Tegeler, J.; Goertz, B.:
Serum-Konzentration des β -Endorphins bei schizo-
phrenen und depressiven Erkrankungen.
Nervenarzt 63: 659-663 (1982)
- 44.) Overall, J.E.; Gorham, D.R.:
The brief psychiatric scale.
Psychol Rep 10: 799-812 (1962)
- 45.) Pert, C.B.; Snyder, S.H.:
Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue.
Science 179: 1011-1014 (1973)

- 46.) Pethö, B.; Graf, L.; Karczag; Bitter, I.;
Tolna, J.; Baraczka, K.; Li, C.H.:
β-Endorphin and schizophrenia.
Lancet 1: 212-213 (1981)
- 47.) Pickar, D.; Cohen, M.R.; Naber, D.; Cohen, R.M.:
Clinical studies of the endogenous opioid system.
Biol Psychiatry 17: 1243-1276 (1983)
- 48.) Pickar, D.; Cutler, N.R.; Naber, D.; Post, R.M.;
Pert, C.B.; Bunney Jr., W.E.:
Plasma opioid activity in manic-depressive illness.
Lancet 1: 937 (1980)
- 49.) Pickar, D.; Davis, G.C.; Schulz, S.C.; Extein, I.;
Wagner, R.; Naber, D.; Gold, P.W.; van Kammen, D.P.;
Goodwin, F.K.; Wyatt, R.J.; Li, C.H.; Bunney Jr., W.E.:
Behavioral and biological effects of acute β-endorphine
injection in schizophrenic and depressed patients.
Am J Psychiatry 138: 160-166 (1981)
- 50.) Pickar, D.; Vartanian, F.; Bunney Jr., W.E.;
Maier, H.P.; Gastpar, M.T.; Prakash, R.; Sethi, B.B.;
Lidemann, R.; Belyaev; Tsutsulkovskaja, M.V.A.;
Jungkunz, G.; Nedopil, N.; Verhoeven, W.;
van Praag, H.:
Short-term naloxone administration in schizophrenic
and manic patients.
Arch Gen Psychiatry 39: 313-319 (1982)
- 51.) Rimon, R.; Terenius, L.; Averbuch, I.;
Belmaker, R.H.:
High-dose haloperidol increases CSF opioid
activity in patients with chronic schizophrenia.
Pharmakopsychiatria 16: 9-12 (1983)
- 52.) Rimon, R.; Terenius, L.; Kampman, R.:
Cerebrospinal fluid endorphins in schizophrenia.
Acta Psychiat Scand 61: 395-403 (1980)
- 53.) Risch, S.C.:
β-Endorphin hypersecretion in depression:
possible cholinergic mechanisms.
Biol Psychiat 17: 1071-1079 (1982)
- 54.) Ross, M.N.; Berger, P.A.; Goldstein, A.:
plasma β-endorphin immunoreactivity in schizo-
phrenia.
Science 200: 974-981 (1979)

- 55.) Sethi, B.B.; Prakash, R.:
A study of naloxone with schizophrenic and
manic patients.
Brit J Psychiat 138: 501-503 (1981)
- 56.) Simon, E.J.; Hiller, J.M.; Edelman, I.:
Stereospecific binding of one potent narcotic
analgesic (³H)-etorphine to rat brain homogenate.
Proc Natl Acad Sci (U.S.) 70: 1947-1949 (1973)
- 57.) Snyder, S.:
Clinical relevance of opiate peptide research.
Nature 279: 13-14 (1979)
- 58.) Terenius, L.:
Stereospecific interaction between narcotic
analgesics and a synaptic plasma fraction of
rat brain cerebral cortex.
Acta Pharmacol Toxicol 32: 317-320 (1973)
- 59.) Terenius, L.; Wahlström, A.; Agren, H.:
Naloxone treatment in depression: Clinical obser-
vations and effects on CSF endorphine and monoamine
metabolites.
Psychopharmacol 54: 31-33 (1977)
- 60.) Terenius, L.; Wahlström, A.; Lindström, L.;
Widerlöv, E.:
Increased CSF levels of endorphins in chronic
psychosis.
Neurosci Lett 3: 157-162 (1976)
- 61.) Usdin, E.; Bunney Jr., W.E.; Kline, N.S.:
Endorphins in mental health research.
Oxford University Press, New York. (1979)
- 62.) Vereby, K.; Volavka, J.; Clouet, D.:
Endorphins in psychiatry.
Arch Gen Psychiatry 35: 877-882 (1978)
- 63.) Verhoeven, W.M.A.; van Praag, H.; de Jong, JVTM.:
Use of naloxone in schizophrenic psychoses and
manic syndromes.
Neuropsychobiol 7: 159-168 (1981)
- 64.) Volavka, J.; Davis, L.G.; Ehrlich, Y.H.:
Endorphins, Dopamine and Schizophrenia.
Schizophrenia Bull 5: 227-239 (1979)
- 65.) Volavka, J.; Mallya, A.; Baig, S.; Perez-Cruet, J.:
Naloxone in chronic schizophrenia.
Science 196: 1227-1228 (1977)

- 66.) Watson, S.J.; Akil, H.; Berger, P.A.;
Barchas, J.D.:
Some observations on the opiate peptides and
schizophrenia.
Arch Gen Psychiatry 36: 35-46 (1979)
- 67.) Watson, S.J.; Berger, P.A.; Akil, A.;
Mills, M.J.; Barchas, J.D.:
Effects of naloxone in schizophrenia: Reduction
in hallucinations in a subpopulation of subjects.
Science 201: 73-75 (1978)

LEBENS LAUF

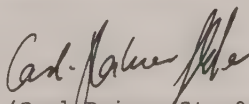
Am 17. Oktober 1949 wurde ich als drittes von vier Kindern des Behördenangestellten Johann Straßer und seiner Ehefrau Monika, geb. Riedl, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Klenze-Gymnasiums, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig, in München, erlangte ich 1970 die Hochschulreife.

Ab Winter-Semester 1970/71 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Höhere Lehramt an Gymnasien in den Fächern Chemie und Biologie. 1976 konnte ich das Staatsexamen für diesen Studiengang ablegen.

1976 konnte ich nach wiederholter Bewerbung einen Studienplatz für Medizin an der gleichen Universität erhalten. Die ärztliche Vorprüfung konnte ich 1978 bestehen, den ersten Teil der ärztlichen Prüfung 1980, den zweiten Teil 1981, den dritten Teil 1982. Die Erlangung der Approbation erfolgte im Juni 1982.

Seit dem 1.9.1982 arbeite ich am Kreiskrankenhaus Ebersberg in der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung.


(Carl Rainer Straßer)

